

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2905718号

(45)発行日 平成11年(1999)6月14日

(24)登録日 平成11年(1999)3月26日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 L 27/00

識別記号

F I
A 61 L 27/00

V

請求項の数9(全5頁)

(21)出願番号 特願平7-75914
 (22)出願日 平成7年(1995)3月31日
 (65)公開番号 特開平8-266613
 (43)公開日 平成8年(1996)10月15日
 審査請求日 平成8年(1996)12月18日

(73)特許権者 000003160
 東洋紡績株式会社
 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
 594023102
 株式会社バイオ・エンジニアリング・ラボラトリーズ
 東京都港区虎ノ門2-8-1 虎ノ門電気ビル
 (72)発明者 油井 亨
 神奈川県藤沢市湘南台7-3-12
 (72)発明者 中川 徳三
 神奈川県鎌倉市西鎌倉2-20-10
 (72)発明者 近藤 和男
 埼玉県所沢市花園1-2430-47
 (74)代理人 弁理士 深見 久郎 (外1名)
 審査官 河野 直樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医用材料およびその製造方法

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする、医用材料。
 【請求項2】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層が生体内分解吸収性材料で補強されたことを特徴とする、医用材料。
 【請求項3】 前記生体組織膜がヒト羊膜である、請求項1または請求項2記載の医用材料。
 【請求項4】 その形状が膜状である、請求項1～請求項3のいずれかに記載の医用材料。
 【請求項5】 前記緻密層は表裏非対称性の形状を有する膜状物である、請求項1または請求項2記載の医用材料。
 【請求項6】 前記生体内分解吸収性材料は平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料である、請求項2

2

記載の医用材料。

【請求項7】 前記生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である、請求項6記載の医用材料。

【請求項8】 前記生体内分解吸収性材料の中間補強材を、前記実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる、請求項2記載の医用材料。

【請求項9】 実質的に生体組織膜を構成する緻密層と生体内分解吸収性材料とを積層し、ゼラチンまたはコラーゲンを含浸させ加熱架橋して積層間を接着固定した後、サクシニール処理を施すことを特徴とする、医用材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医用材料に関し、詳し

10

くは、プレゼット、ポルスター、パッチグラフト、医用補綴材、補填材等の医用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】生体組織の損傷、異常、機能不全等が生じた場合、人工物を医用材料として用いて、その部位を補填、代替することなど、従来より外科医療の分野において多用されている。これらに利用される医用材料においては、生体親和性のあること、血液や体液や人体組織に生体適合性があること、それに加えて使用する手技、術技に適合する引張り強度、引裂き強度、韌性、可撓性等の物理的要件および好適な術技操作性（患部への密着性等の医師の使用簡便性、扱いやすさ等）を備えていることなどが必要である。

【0003】一般に、生体に由来する材料は、埋植時、免疫反応による障害等が生じる場合があるものの、生体親和性、生体適合性等安全性には優れたものであり、従来より利用されてきた。その事例を挙げるならば、たとえば、ヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、等に由来する医用材料がある。

【0004】一方、合成高分子の医用材料もまた、物理的要件に優れ、その要件の調整が容易であるため、医用材料として広く利用されているが、生体適合性等の点で上述の生体に由来する材料には劣るものが多く、その改良にも多くの提案がなされている。しかし、これらの合成高分子の医用材料は、物理的要件に優れ、生体適合性、生体親和性が改善されたとしても、生体内吸収、生体内分解という点においては、生体組織由来の材料に比べるまでもない程劣るものである。

【0005】これらの生体組織由来の材料または合成高分子からなる医用材料としては、従来以下のようなものが開発されている。

【0006】たとえば、特公平3-4229号公報には、ヒト羊膜を利用した補填用医用材料が開示されている。また、US4361552特許明細書には、ヒト羊膜を架橋した火傷用のカバー材が開示されている。さらに、特公昭58-52662号公報には、コラーゲンの分散ゲルを通気性基布に付着せしめた損傷カバー用構造物が開示されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前述の従来技術においては、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件のそれぞれの性質で個別に満足するもの、または、すべての要件、性質で程々に妥協的に満足するがそれらの必須の性質では不充分なもの等であり、生体適合性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を一括してすべて満足し得る医用材料は見いだされていなかった。

【0008】具体的に説明すると、たとえば、細胞組織層を有する羊膜または羊膜のような生体組織膜は、生体拒絶反応、細胞による生理活性、ウィルスその他の病原

体の混在危惧および生体適合性不全のため、医療用品として完全な安全性を具備することができない。

【0009】また、細胞組織層を有する生体組織膜をグルタルアルデヒドを用いて完全に化学修飾した医療用品として、ウマ、ブタの心膜由来の創傷補填材が多年にわたって世界各国において用いられているが、かかる化学修飾物は、ポリテトラフルオロエチレンなどプラスチック製膜材と同等の有用性、すなわち安全性および有効性を示すことにとどまる。かつ、この化学修飾物は、プラスチック製膜材と同様に、永久に生体内に残存し、カプセルを形成させ、そのカプセルが経時に肥厚、肥大化するという欠陥を有する。すなわち、このような化学修飾物は、生体内分解吸収性、生体組織の再生置換能の点で欠点を有している。

【0010】一方、ヒト脳硬膜の創傷補填材が、数十年来用いられており、同種・置換用創傷補填材として認められている。しかしながら、これは細胞組織を有する膜材であるため、脳硬膜以外の生体領域に適用することは許されていない。かつ、近時脳硬膜の補填術後に、てんかんの発症という後にクロイツフェルト・ヤコブ症と判定された重篤な副作用の発生が報告されている。さらに、ヒトから原料を採取するため、供給能力が乏しく、かつ極めて高価であるという欠点がある。すなわち、この脳硬膜の創傷補填材は、医療福祉の提供に不公平が発生するという致命的欠陥があった。

【0011】本発明の目的は、上記の課題、すなわち、生体適合性、生体内分解吸収性、強度、可撓性、術技操作性等の物理的要件を、一括してすべて満足し得る医用材料およびその製造方法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明が解決しようとする課題は、次に列記して示す効果を一括して發揮する医用材料の供給と、それによりもたらされる医療福祉、医療経済に対する貢献にある。

【0013】(1) 欠損患部組織の再生、自己修復を有效地に完成し、用いた医用材料が分解し、人体に吸収される。

【0014】(2) 外科手術における術技操作性（強度、取扱性等）に優れる。

(3) 早期治癒、早期退院を可能にする。

【0015】すなわち、請求項1の発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料であり、緻密な無細胞質層のみからなる生体内分解吸収性材料である。

【0016】請求項2の発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層が生体内分解吸収性材料で補強されたことを特徴としている。

【0017】請求項3の発明による医用材料は、請求項1または請求項2の発明において、生体組織膜がヒト羊膜である。

【0018】請求項4の発明による医用材料は、請求項1～請求項3のいずれかの発明において、その形状が膜状である。

【0019】請求項5の発明による医用材料は、請求項1または請求項2の発明において、緻密層は表裏非対称性の形状を有する膜状物である。

【0020】請求項6の発明による医用材料は、請求項2の発明において、生体内分解吸収性材料は平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料である。

【0021】請求項7の発明による医用材料は、請求項6の発明において、生体内分解吸収性材料は、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、およびそれらの共重合体が主成分である。

【0022】請求項8の発明による医用材料は、請求項2の発明において、生体内分解吸収性材料の中間補強材を、実質的に緻密層のみを用いた膜が上下に挟んでなる。

【0023】請求項9の発明による医用材料の製造方法は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層と生体内分解吸収性材料とを積層し、ゼラチンまたはコラーゲンを含浸させ加熱架橋して積層間を接着固定した後、サクシール処理を施すことを特徴としている。

【0024】さらに本発明を詳しく説明する。本発明において、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみを用いたことを特徴とする医用材料とは、生体組織膜、たとえばヒト脳硬膜、ヒト大腿筋膜、ウマ心膜、ブタ心膜、ヒト羊膜等があるが、そのうちヒト羊膜について以下に説明する。図1は、ヒト羊膜の構造を示す断面図である（南江堂：「胎盤」基礎と臨床（1981）の31頁、図34：妊娠13週の羊膜を参照）。

【0025】図1を参照して、ヒト羊膜は、上皮層1Aおよび基底膜層1Bと、厚さ約10μmの緻密層2と、繊維芽細胞層3とから構成されている。本発明による医用材料は、ヒト羊膜から、上皮層1Aおよび基底膜層1Bと、繊維芽細胞層3とを取り除いた完全に無細胞質であり、かつ、基底膜層をほとんど完全に除去した実質的に緻密層2のみからなるものである。したがって、ヒト羊膜由来の緻密層膜は、従来技術の羊膜全体を使用するものとは明確に異なるものである。

【0026】本発明を構成する膜材の一例として、実質的にヒト羊膜の緻密層のみからなる膜材は、以下の特徴を有している。

【0027】① 顕微鏡観察により、細胞質が皆無である。かつ、ヒト羊膜を構成する緻密層が保有すると推定される表裏非対称性のマトリックス構造が観察できる。

【0028】② その主要な構成成分の1つはコラーゲンであり、I型、II型、III型、IV型、V型、およびXV型のコラーゲンで構成されている（J. Biotech. 112, 856-863 (1992)）。

【0029】本発明の実質的にヒト羊膜の緻密層のみか

らなる膜材は、従来のヒト羊膜全体を使用する膜材と、細胞を実質上含有しない点および構成成分の点でも全く異なり、さらにその機能面においても、細胞の存在しないことによる免疫反応を起こさない等の点で全く異なるものである。

【0030】膜状で使用する例として、手術した部位（臓器・組織）の縫合術を施す吻合・補填術があり、かかる場合には膜状の実質的に羊膜の緻密層のみからなる材料だけでは縫合する時の強度で不足することが多い。

10 そのため、補強材で補強する必要があり、網状物で該膜状物を補強する。該補強材としては、生体内分解吸収性材料である必要があり、また生体内分解吸収性材料としては特に限定されるわけではないが、好ましくはポリグリコール酸、ポリ乳酸、またはそれらの共重合体が挙げられる。

【0031】またこれらの補強材としての形態は、とくに限定されるものではないが、好ましくは平均孔径100～2000μmのメッシュ様材料がある。

20 【0032】滅菌、殺菌処理としては、たとえば加熱（オートクレーブ加圧加熱水処理等）、紫外線照射、電子線照射、ガンマー線照射、酸化エチレンガス処理、が挙げられる。

【0033】

【作用】本発明による医用材料は、実質的に生体組織膜を構成する緻密層のみが用いられる。

【0034】学理によれば、生体組織は、緻密層を基質として細胞増殖により形成される。それ故に、この発明の生体組織の緻密層を用いることにより、欠損患部組織の再生、増殖および実行修復を可能とする。

30 【0035】本発明は、生体組織を構成する上皮層、繊維芽細胞層等の細胞質層を溶解、除去した緻密層のみが用いられる。そのため、細胞および細胞質に起因する副作用が完全に除去される。

【0036】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0037】

(1) 本発明の緻密層膜の品質を次に示す。

① 透明または半透明の膜である。

40 【0038】② 10倍以上のルーペで観察したとき、緻密層以外の異物の付着残存はない。

【0039】③ 塩化ベンザルコニウム溶液を含有している無菌、無発熱性物質の膜である。

【0040】④ 三角フラスコに該膜を採取し、生理食塩水100ccを加えアルミキャップをして70℃で24時間加温し、冷却後膜を取り除き残りの液を試験液として、日局発熱性物質試験法により試験をしたが、これに適合した。

50 【0041】⑤ 本膜材を、包装より無菌的に取り出し、無菌環境下でその一部を滅菌ハサミで小片に切り、

5 g を無菌試験用チオグリコール酸培地 140 cc を入れた試験管に投入し、日局の無菌試験法により細菌試験を行なったが、これに適合した。

【0042】また、上述の無菌試験と同様に処理し、その約 1 g を無菌試験用ブドウ糖ペプトン培地 40 cc を入れた 200 cc の三角フラスコに投入し、日局の無菌試験法により真菌試験をしたが、これに適合した。

【0043】

(2) 得られた緻密層膜の応用

① 日局精製ゼラチン 20 g をはかりとり、熱水 500 cc に溶かし水を加えて 2% ゼラチン溶液を得た。ボリグリコール酸製の孔径 300 μm のメッシュを前述の液に浸漬し引き上げ、作業台上に拡げた緻密層膜材（横 2.2 cm、縦 31 cm の大きさ）の上に重ね、ボリグリコール酸製の孔径 500 μm のメッシュの上にさらにもう 1 枚の拡げた緻密層膜材を重ね、ガラス製ローラーでよく 3 者を圧着し、ゼラチンを緻密層膜材に浸透させ、ボリプロピレン枠に固定した。

【0044】ボリプロピレン枠に固定した 3 層材を無菌状態の減圧・乾燥・加熱装置内につり下げ、105°C の無菌乾燥空気を 24 時間噴流循環せしめた。得られた積層材は、水中でも剥離しないものであった。この積層材を、サクシニール反応液 (pH 9.0 の 0.02 mol/l ホウ酸緩衝液 500 cc に無水琥珀酸の 5% アセトン溶液 100 cc を混合した液) に 2 時間室温で浸漬し、サクシニール反応を実施した。反応終了後、十分水洗し乾燥して包装し、線量 2.5 メガラドのガンマ線照射滅菌処理をして、積層材補強医用材料を得た。

【0045】図 2 は、このようにして得られた本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

【0046】図 2 を参照して、この医用材料は、補強用メッシュ 7 を、緻密層膜材 2 が上下に挟んで構成されている。

* 【0047】この得られた医用材料は、吻合補強性を有する同種・置換用の創傷補填材として、肝臓、脾臓、脾臓、胆嚢等の切除、切開部位および気管支縫合部位の被覆、修復、補綴および縫合に明らかな効果を示した。

【0048】② 尿素、塩酸クレアチンなどのいずれかをバッファーとして用いてコラーゲンを 0.15 重量% の濃度で水溶液となし、該水溶液を前述の日局精製ゼラチン水溶液に代える以外は上記①と同様方法により、積層材補強医用材料を得た。

10 【0049】得られた材料は、①で得た材料と同様の効果を示した。

【0050】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の実質的に生体組織膜を構成する緻密層および生体内分解性高分子メッシュ材よりなる積層材の医用材料は、欠損患部組織の再生、自己修復を可能にして、自己組織再生までの時間は残存し、その後は分解吸収されまたは排泄されて人体内に残存する事がない。そのため、従来の合成高分子を用いた材料、緻密層以外の層をも含む生体組織膜を用いた材料に比べて、外科手術における技術操作性（強度、取扱性等）に優れ、早期治癒、早期退院を可能にすることができる。さらに、生体親和性、生体適合性等の点でも、非常に優れている。

【図面の簡単な説明】

【図 1】ヒト羊膜の構造を示す断面図である。

【図 2】本発明による医用材料の一例の構成を示す断面図である。

【符号の説明】

1 A 上皮層

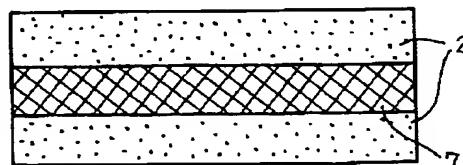
30 1 B 基底膜層

2 細密層

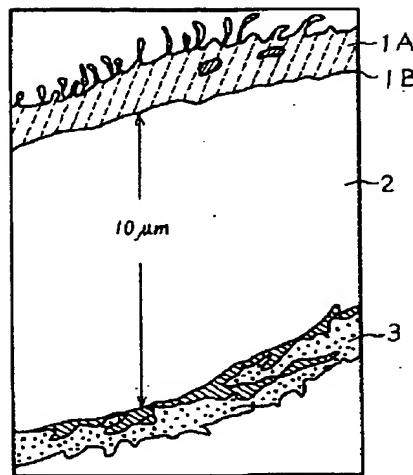
3 細胞芽細胞層

* 7 補強用メッシュ

【図 2】



【図1】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開 昭63-260549 (J P, A)
 特開 平5-56987 (J P, A)
 特開 平7-116242 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A61L 27/00